

pidolate // European Pharmacopoeia 6-th ed. – Stasbourg: Concil of Europe, 2008. – Vol. 2. – P. 2322–2323.

13. Дев'яткіна, Т. О. Доклінічне дослідження стреспротективної дії фармакологічних засобів. Методичні рекомендації / Т. О. Дев'яткіна, О. М. Важнича, Р. В. Луценко; За ред. чл-кор АМН України О. В. Стефанова. – К: Авіцена, 2001. – С. 457–471.

14. Андреев, Н. А. Антагонисты кальция в клинической медицине / Н. А. Андреев, В. С. Моисеев. – М: Фарммединфо, 1995. – 158 с.

15. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей / М. А. Школьников [и др.]. – М: Медпрактика-М, 2002. – 27 с.

16. Спасов, А. А. Магний и окисли-

тельный стресс / А. А. Спасов, А. А. Желтова, М. В. Харитонов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2012. – № 7. – С. 915–923.

17. Antidegenerative effects of Mg^{2+} -valproat in cultured cerebellar neurons / V. Bruno [et al.] // Functial Neurology. – 1995. – № 3. – P. 121–130.

Адрес для корреспонденции:

61168, Украина,

г. Харьков, ул. Валентиновская, 4,

Национальный фармацевтический университет,

кафедра промышленной фармации,

тел: 0505838991,

e-mail: dsnegireva2017@gmail.com,

Снегирева Д.В

Поступила 06.08.2018 г.

Е. Ю. Кошечая, Л. В. Яковлева, Е. А. Ковалева

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА РАЗВИТИЕ ПАТОСПЕРМИИ СТАРЕЮЩИХ КРЫС, ВЫЗВАННОЙ ДОКСОРУБИЦИНОМ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Данная статья посвящена исследованию влияния глюкозамина гидрохлорида на развитие гиподисфункции семенников крыс, вызванной длительным введением доксорубина на фоне старения животных. Исследование проведено на лабораторных крысах-самцах разного возраста – 6, 12, 18 и 26 месяцев. Результаты экспериментального исследования показывают, что введение доксорубина оказывало характерное цитотоксическое действие на половую систему крыс-самцов, причем с увеличением возраста крыс выраженность патологии по большинству показателей усиливалась. Введение глюкозамина гидрохлорида снижало выраженность патоспермии, улучшало функциональные показатели сперматозоидов, восстанавливало генеративную функцию семенников. Под действием глюкозамина гидрохлорида существенно повышалась активность ферментов антиоксидантной защиты, восстанавливался баланс окислительно-восстановительных процессов. Положительный эффект глюкозамина гидрохлорида реализуется благодаря его мембранопротекторным и антиоксидантным свойствам. Введение эндогенного глюкозамина восстанавливает пул активной фракции глюкозамина и таким образом способствует восстановлению поврежденных структур мембран клеток, нормализации межклеточных взаимодействий, улучшению трофики тканей.

Ключевые слова: *глюкозамина гидрохлорид, доксорубин, патоспермия, старение.*

ВВЕДЕНИЕ

По данным эпидемиологических исследований, 150 млн. мужчин в мире страдают эректильной дисфункцией, прогнозируется увеличение заболеваемости к 2025 году до 300 млн. человек [1, 2].

Данная ситуация во многом определяется ухудшением здоровья населения, негативными социальными и техногенными воздействиями на человека, к которым мужчины оказываются менее устойчивыми [3], что подтверждается увеличением числа андрологических заболеваний, мор-

фологических нарушений мужской репродуктивной системы [4]. По данным М. Н. Тарасова с соавт., у мужчин репродуктивного возраста практически вдвое снизилась продукция сперматозоидов [5]. Нарушения репродуктивной функции у мужчин встречаются все в более раннем возрасте. Увеличение продолжительности жизни и доли пожилого населения обуславливает целесообразность поиска стратегий коррекции дисфункции и предупреждения процессов преждевременного угасания репродуктивной функции мужчин. В связи с этим представляет интерес глюкозамин и его производные, которые являются структурными компонентами клеток органов всего организма, в том числе и репродуктивной системы. Известны экспериментальные данные положительного влияния глюкозамина гидрохлорида на дисфункцию репродуктивной системы молодых половозрелых крыс [6, 7]. В исследованиях *in vitro* доказано повышение оплодотворяющей способности сперматозоидов крыс под влиянием глюкозамина [8, 9].

Целью данной работы явилось исследование влияния глюкозамина гидрохлорида на развитие гиподисфункции семенников крыс, моделированной длительным введением доксорубина стареющим животным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Влияние глюкозамина гидрохлорида на состояние половой системы лабораторных крыс разного возраста изучали на модели патоспермии, вызванной длительным введением доксорубина. Выбор доксорубина в качестве повреждающего агента обусловлен тем, что этот препарат как антибактериальное и противоопухолевое средство проявляет цитотоксические эффекты в отношении различных органов и систем, в том числе и мочеполовой. Наиболее выражено нарушается генеративная функция семенников, что проявляется патоспермией, снижением функциональной активности сперматозоидов [6, 7, 11].

Исследование проведено на белых крысах-самцах в возрасте 6, 12, 18 и 26 месяцев. Во время эксперимента животные содержались в виварии при температуре 18–24°C, влажности 50–60%, естественном световом режиме «день-ночь», в пластиковых клетках с индивидуальной

вентиляцией (фирма Tecniplast, Италия). Каждая клетка является изолированным чистым помещением. Такая система создает барьер на уровне каждой клетки и обеспечивает защиту животных от микроорганизмов, а также постоянный микроклимат в клетке благодаря уменьшению колебаний температуры и влажности. Животных содержали на сбалансированном пищевом рационе с доступом к воде и пище *ad libitum*. Исследования проведены с соблюдением правил «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986 г.) [10].

Глюкозамина гидрохлорид (ГА г/х), производства Acros organics, Бельгия (серия A0308522), вводили в лечебно-профилактическом режиме в дозе 100 мг/кг внутривенно 1 раз в день в течение 1 месяца. Доксорубин производства ОАО «КиевМедПрепарат», Украина (серия 10208), вводили внутримышечно в дозе 3 мг/кг 1 раз в неделю всего 5 раз в течение 4-х недель [11]. Доксорубин и ГА г/х вводили животным параллельно.

По окончании введения ГА г/х животных декапитировали под эфирным наркозом, вырезали семенники, их придатки и предстательную железу, взвешивали для расчета их относительной массы (мг/100г массы животного). Функциональное состояние сперматозоидов оценивали в суспензии, полученной из хвостового придатка семенника в физиологическом растворе. Исследовали концентрацию, относительное количество неподвижных и патологических форм сперматозоидов [12]. С помощью световой микроскопии проводили гистологическое исследование ткани семенников, которые фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином [13]. На срезах семенников, кроме обзорной микроскопии, проводили морфометрическую оценку процесса сперматогенеза с определением индекса сперматогенеза, который позволяет оценить общее функциональное состояние канальцев.

Выраженность воспалительных процессов и функциональное состояние предстательной железы оценивали по активности щелочной и кислой фосфатаз (ЩФ, КФ) по методу А. Bodansky [14] в сыворотке крови, а также определяли содержание тестостерона иммуноферментным мето-

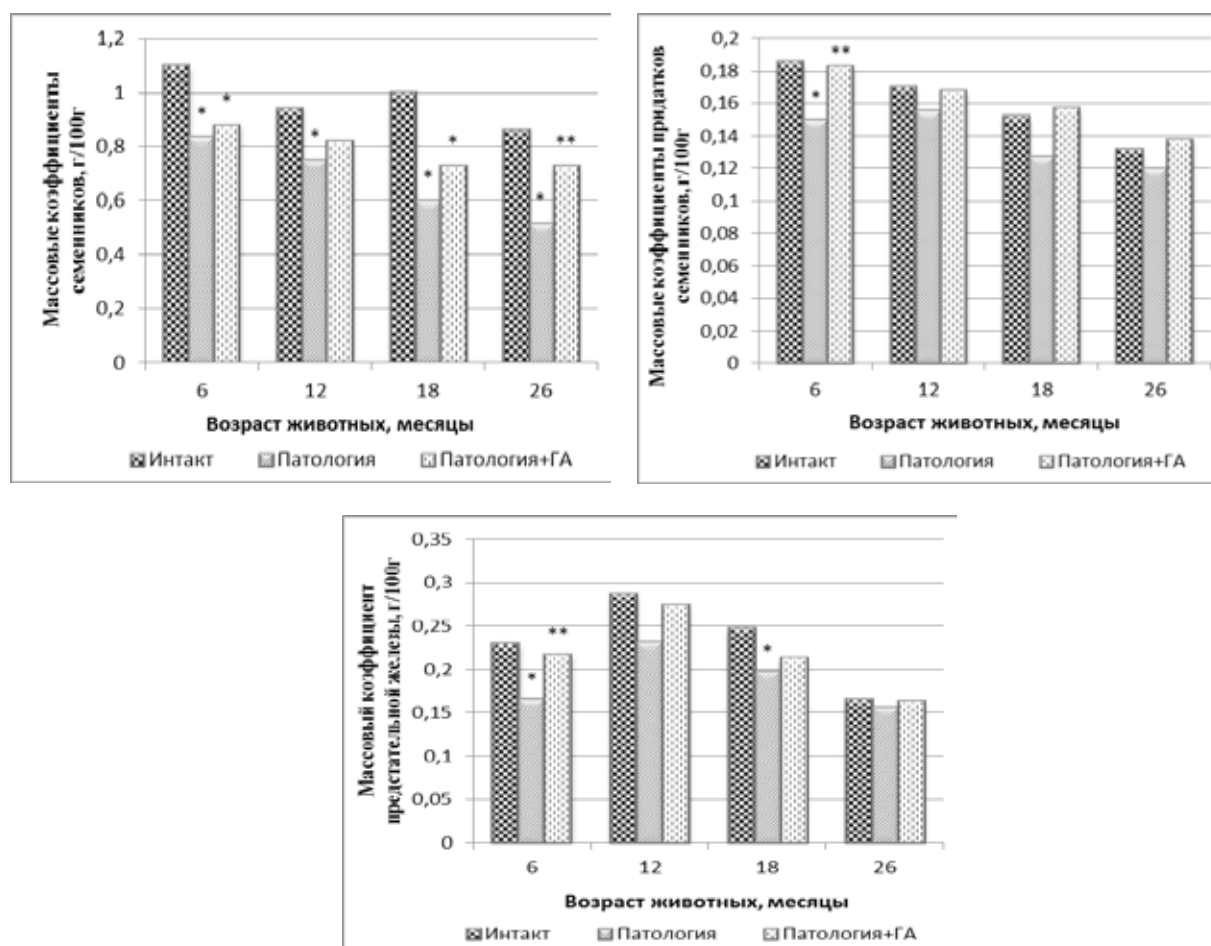
дом с использованием наборов ИФА (НПЛ «Гранум», Украина). В ткани предстательной железы – содержание продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-Р) и восстановленного глутатиона (ВГ) общепринятыми методами [15].

Полученные экспериментальные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Сравнение двух выборок относительных переменных проводили по методу однофакторного дисперсионного анализа или с помощью критерия Крускала-Уоллиса для данных, не подлежащих нормальному закону распределения. Статистические различия между экспериментальными данными разных групп определяли по критериям Ньюмена-Кейлса или Манна-Уитни – в зависимости от характера распределения. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проведения статисти-

ческих расчетов применяли стандартный пакет статистических программ "Statistica, v. 6,0" [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с полученными данными 5-кратное введение доксорубина в течение одного месяца в дозе 3 мг/кг вызвало значительные нарушения функционального состояния внутренних половых органов крыс-самцов. У животных всех возрастов (6, 12, 18 и 26 месяцев) достоверно снижалась относительная масса семенников, их придатков, предстательной железы (рисунок 1). Наиболее выраженное повреждающее действие доксорубина оказывал на семенники и предстательную железу. Следует отметить, что у более старых крыс введение доксорубина вызвало наиболее выраженные нарушения. Так, у 6-месяч-



Примечания: * – отличия статистически значимые относительно группы возрастного интактного контроля, $p < 0,05$; ** – отличия статистически значимые относительно группы возрастной контрольной патологии, $p < 0,05$; n – количество животных в группе.

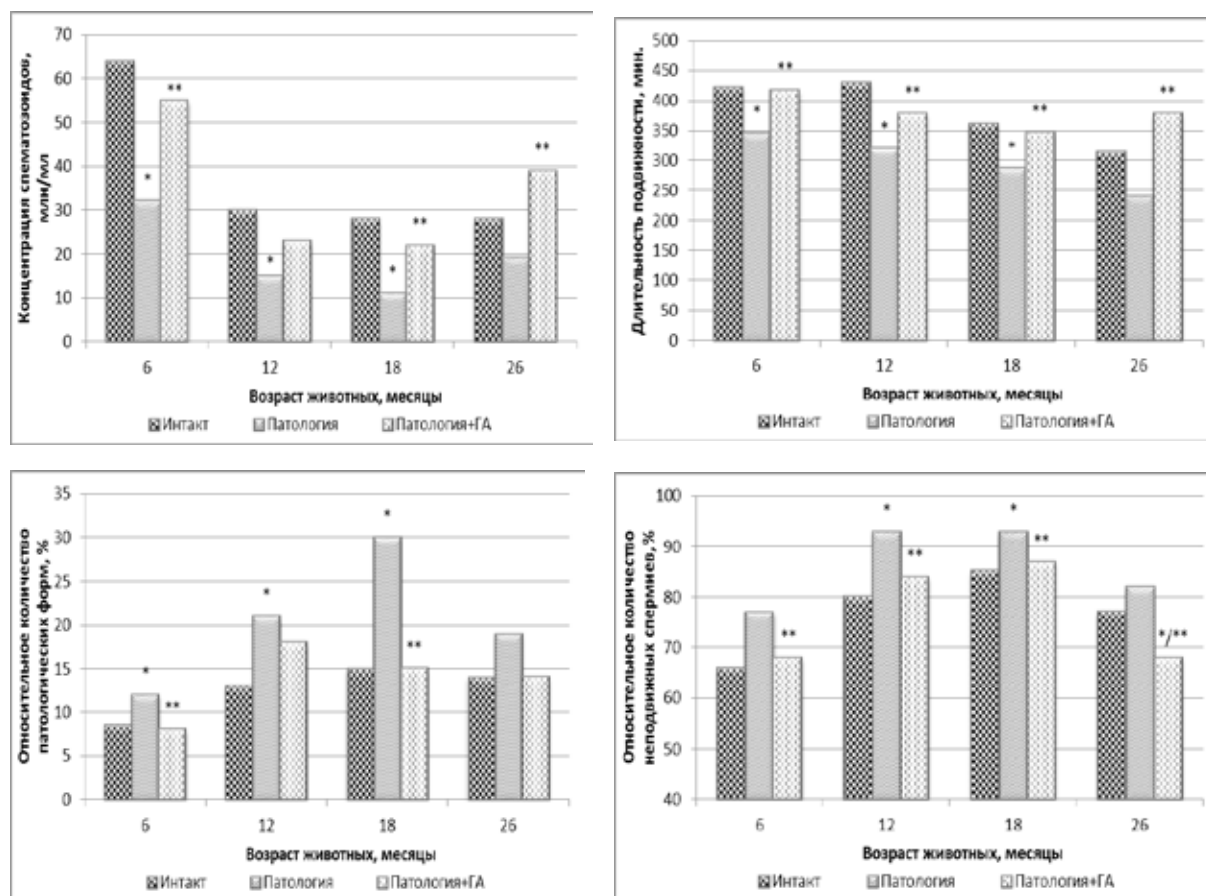
Рисунок 1. – Коэффициенты массы половых органов крыс-самцов на фоне доксорубина на разных этапах онтогенеза, n = 6–8

ных крыс относительная масса семенников уменьшалась в 1,3 раза по сравнению с соответствующим интактным контролем, у 18 – 26-месячных крыс – в 1,7 раза, аналогичная динамика изменений наблюдалась при оценке массы придатков семенников и предстательной железы (рисунок 1).

Введение ГА г/х крысам на фоне доксорубина оказывало защитное действие относительно внутренних половых органов. У 6-месячных крыс регистрировали достоверное повышение коэффициентов массы придатков семенников и предстательной железы, а у 26-месячных животных – семенников. Другие показатели имели четкую тенденцию к восстановлению. Несколько менее выраженное положительное влияние ГА г/х наблюдали у 12-месячных и 18-месячных животных – изменения массы внутренних половых органов проявляли четкую тенденцию к увеличению до уровня соответствующего возрастного интактного контроля (рисунок 1).

Определение параметров спермограммы показало, что у крыс всех возрастных категорий на фоне доксорубина существенно нарушается функциональное состояние сперматозоидов: примерно в 2 раза снижается их концентрация и на 18–25% уменьшается продолжительность подвижности. Повышается количество неподвижных и патологических форм сперматозоидов (рисунок 2). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые показали, что длительное введение доксорубина повреждает функциональное состояние внутренних органов мочеполовой системы и семенников [6, 12].

Введение ГА г/х крысам одновременно с доксорубином способствовало сохранению функциональной активности сперматозоидов. Большинство исследуемых показателей статистически значимо отличались от значений контрольной патологии и приближались или были равны значени-

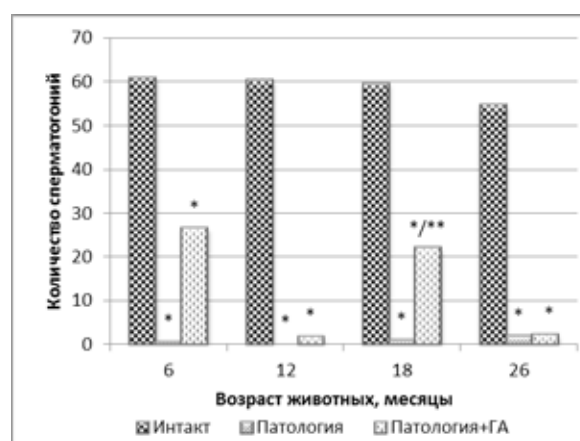
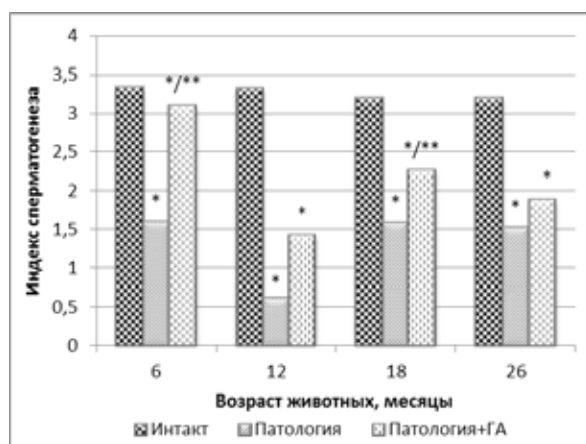


Примечания: * – отличия статистически значимые относительно группы возрастного интактного контроля, $p < 0,05$; ** – отличия статистически значимые относительно группы возрастной контрольной патологии, $p < 0,05$; n – количество животных в группе.

Рисунок 2. – Спермограмма крыс-самцов на фоне доксорубина на разных этапах онтогенеза, n = 6–8

ям интактного контроля соответствующего возраста (рисунок 2). Следует отметить, что наиболее выраженные положительные изменения показателей сперматогенеза наблюдали у старых крыс-самцов 26-месячного возраста. У старых крыс введение ГА г/х приводило к достоверному снижению относительного количества неподвижных сперматозоидов не только по сравнению с контрольной патологией, но и по отношению к интактному возрастному контролю. Продолжительность подвижности сперматозоидов повышалась на 20–30% по сравнению с интактным возрастным контролем. Полученные данные свидетельствуют о наличии защитного действия ГА г/х по отношению к гонадам крыс на фоне доксорубициновой патологии.

Приведенные выше выводы подтверждаются результатами изучения динамики изменений морфометрических показателей процесса сперматогенеза у крыс разного возраста на фоне патоспермии, вызванной доксорубицином. Количественный анализ сперматогенеза крыс разных возрастных категорий после применения доксорубицина позволил выявить характерные структурные нарушения сперматогенной ткани: опустошение клеточной популяции сперматогоний, угнетение мейотической активности. Снижение индекса сперматогенеза под действием доксорубицина имело высокую степень достоверности во всех группах крыс относительно соответствующих возрастных контролей (рисунок 3).



Примечания: * – отличия статистически значимые относительно группы возрастного интактного контроля, $p < 0,05$; ** – отличия статистически значимые относительно группы возрастной контрольной патологии, $p < 0,05$; n – количество животных в группе.

Рисунок 3. – Показатели сперматогенеза крыс-самцов на фоне доксорубицина на разных этапах онтогенеза, $n = 6-8$

Полученные количественные морфометрические характеристики процесса сперматогенеза крыс разного возраста свидетельствуют о положительной динамике исследуемых показателей под влиянием ГА г/х. Наиболее выраженный эффект ГА г/х оказывал на морфометрические показатели 6- и 18-месячных самцов, менее выраженный – на показатели 12-месячных животных и слабо выраженный на показатели 26-месячных крыс (рисунок 3). В отличие от морфометрических данных процесса сперматогенеза, по функциональным показателям спермограммы наиболее чувствительными к действию ГА г/х были 26-месячные крысы. На основании полученных данных можно заключить, что ГА

г/х не замедляет естественный процесс угасания сперматогенеза, но сохраняет целостность и функциональную активность образующихся сперматозоидов.

Другим важным доказательством протекторного влияния ГА г/х на репродуктивную функцию крыс в условиях патоспермии, вызванной доксорубицином, являются показатели уровня тестостерона в сыворотке крови. Известно, что с возрастом у мужчин снижается уровень андрогенов и повышается содержание эстрогенов за счет увеличения скорости превращения тестостерона в эстрадиол в периферических органах. Это приводит к снижению в крови концентрации общего тестостерона и изменению андроген-эстрогенного

баланса [17, 18]. Изучение уровня андрогенов у 6- и 26-месячных животных показало, что в условиях патологии у животных всех исследуемых возрастных групп статистически значимо снижается уровень тестостерона (таблица 1).

В крови 6-месячных крыс, которым вводили ГА г/х, содержание тестостерона

повышалось практически до уровня возрастного интактного контроля. Отличия от показателей животных из группы контрольной патологии были статистически значимыми. У 26-месячных крыс на фоне введения ГА г/х отмечали только тенденцию к увеличению содержания тестостерона (таблица 1).

Таблица 1. – Влияние ГА г/х в дозе 100 мг/кг на уровень тестостерона в сыворотке крови крыс на фоне доксорубициновой патоспермии ($M \pm m$)

Группы животных	n	Тестостерон, нмоль/л
6 месяцев		
Интактный контроль	6	3,95±0,61
Контрольная патология	8	1,08±0,40*
ГА г/х	8	3,06±0,45**
26 месяцев		
Интактный контроль	7	1,86±0,27
Контрольная патология	6	0,90±0,11 ^{p1=0,0852}
ГА г/х	6	1,65±0,35 ^{p2=0,0895}

Примечания: * – отличия статистически значимые относительно группы возрастного интактного контроля, $p < 0,05$; ** – отличия статистически значимые относительно группы возрастной контрольной патологии, $p < 0,05$; p_1 – уровень значимости отличий по отношению к группе возрастного интактного контроля; p_2 – уровень значимости отличий по отношению к группе возрастной контрольной патологии; n – количество животных в группе.

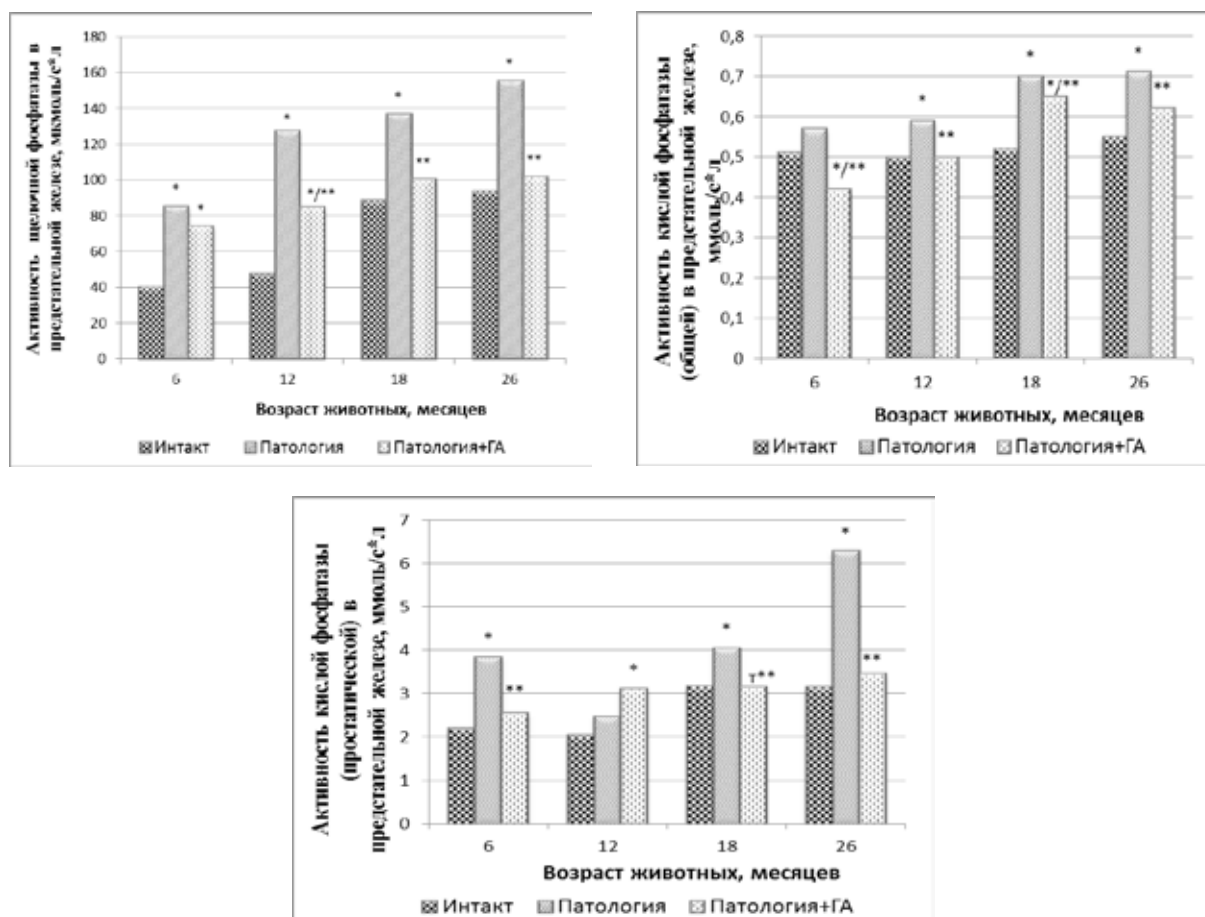
Определение биохимических показателей в ткани предстательной железы интактных животных показало постепенное возрастное повышение содержания щелочной и обеих фракций кислой фосфатазы. Наибольшую активность ферментов наблюдали в группе 26-месячных крыс (рисунок 4). Полученные результаты согласуются с данными других авторов, которые сообщают о развитии системного воспаления при старении [3, 5]. У животных контрольной патологии соответствующего возраста гиперферментемия повышается еще более выражено, что свидетельствует об усилении возрастных воспалительных процессов в ткани предстательной железы стареющих крыс на фоне доксорубицина (рисунок 4).

Введение ГА г/х существенно уменьшало выраженность воспалительных процессов, о чем свидетельствует статистически значимое снижение содержания щелочной фосфатазы и общей и простатической фракций кислой фосфатазы практически во всех возрастных группах, получавших лечение (рисунок 4). Наиболее выраженный эффект ГА г/х наблюдали у 18- и 26-месячных крыс, то есть у возраст-

ной категории, где регистрировали наибольшую выраженность воспаления.

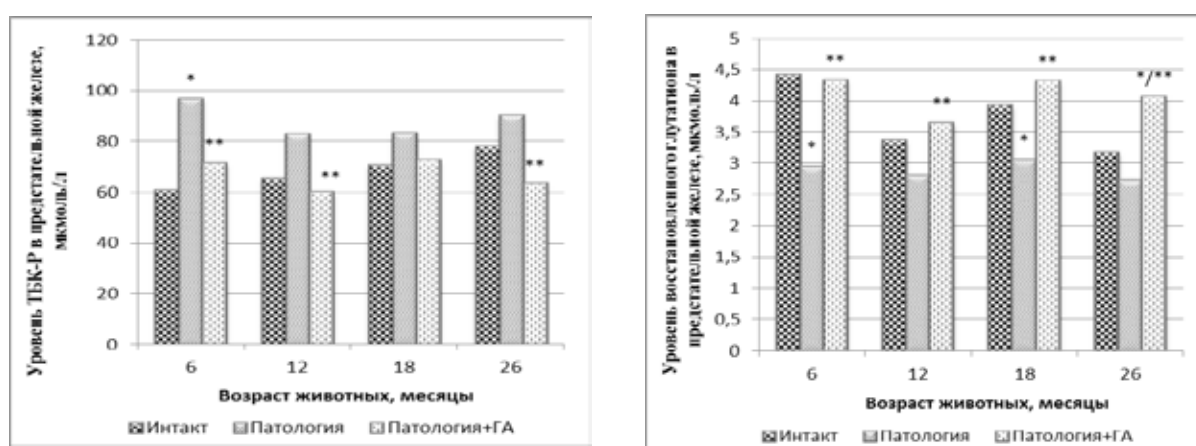
При оценке состояния окислительно-восстановительных процессов как общей характеристики функционального состояния предстательной железы установлено существенное нарушение баланса между процессами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) (рисунки 5, 6).

У интактных животных разного возраста на фоне повышения ТБК-реактантов снижалось содержание ВГ (рисунок 5), что свидетельствует о развитии оксидативного стресса. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, которые показывают нарушение баланса между окислительно-восстановительными процессами при старении [4, 19, 20–23]. У животных из группы контрольной патологии всех возрастных категорий дисбаланс процессов ПОЛ/АОС повышается, на что указывает более высокий коэффициент ПОЛ/АОС (рисунок 6). Следует отметить, что у 26-месячных животных этот показатель был самым высоким, что свидетельствует о большей чувствительности старых крыс к повреждающему действию доксорубицина.



Примечания: * – отличия статистически значимые относительно группы возрастного интактного контроля, $p < 0,05$; ** – отличия статистически значимые относительно группы возрастной контрольной патологии, $p < 0,05$; t** – тенденция к статистически значимым отличиям по отношению к показателям животных возрастной контрольной патологии, $0,1 > p > 0,05$; n – количество животных в группе.

Рисунок 4. – Влияние глюкозамина гидрохлорида в дозе 100 мг/кг на динамику фосфатаз в предстательной железе крыс разных возрастных групп на фоне патоспермии, вызванной доксорубицином, n = 6–8



Примечания: * – отличия статистически значимые относительно группы возрастного интактного контроля, $p < 0,05$; ** – отличия статистически значимые относительно группы возрастной контрольной патологии, $p < 0,05$; n – количество животных в группе.

Рисунок 5. – Влияние глюкозамина гидрохлорида в дозе 100 мг/кг на возрастную динамику процессов свободнорадикального окисления в предстательной железе крыс разных возрастных групп на фоне патоспермии, вызванной доксорубицином, n = 6–8

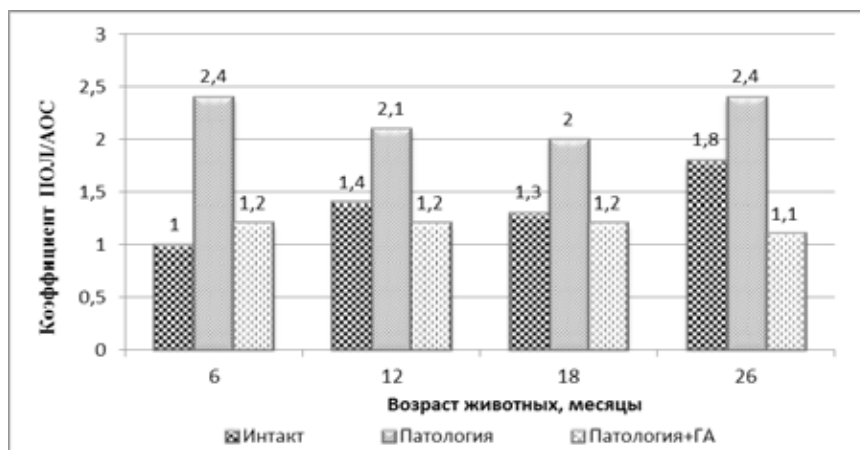


Рисунок 6. – Редокс-баланс в предстательной железе крыс с гипофункцией семенников, вызванной доксорубицином в динамике старения (коэффициент перекисного окисления липидов/антиоксидантной системы = ТБК-реактанты /восстановленный глутатион), n = 6–8

Лечебно-профилактическое введение ГА г/х предупреждало развитие дисбаланса окислительно-восстановительных процессов (рисунки 5, 6). Под действием эндогенного аминоксахара наблюдали снижение интенсивности процессов ПОЛ и повышение функциональной активности АОС, в то время как у нелеченых животных соответствующего возраста дисбаланс в системе ПОЛ/АОС сохранялся на достаточно высоком уровне.

Таким образом, результаты изучения показателей ПОЛ и АОС в тканях предстательной железы крыс разного возраста позволяют сделать вывод о том, что введение доксорубицина усиливает возрастное нарушение баланса между окислительно-восстановительными процессами, что приводит к развитию воспаления и нарушению функциональной активности простаты и, как следствие, семенников крыс. Следует отметить, что наибольшее повреждающее влияние, по нашим данным, доксорубицин оказывает на старых крыс. Введение ГА г/х значительно уменьшает токсичность доксорубицина, восстанавливая баланс между окислительно-восстановительными процессами в половых органах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщающие результаты экспериментального исследования показывают, что введение доксорубицина оказывало

характерное цитотоксическое действие на половую систему крыс-самцов, причем с увеличением возраста крыс выраженность патологии по большинству показателей усиливалась. Можно предположить, что введение цитостатика ускоряло физиологическое старение крыс. Введение ГА г/х крысам разного возраста уменьшало выраженность патоспермии, вызванной доксорубицином, улучшало функциональные показатели сперматозоидов, восстанавливало генеративную функцию семенников, оказывало протекторное действие на предстательную железу. Под действием ГА г/х существенно повышалась активность ферментов антиоксидантной защиты, восстанавливался баланс окислительно-восстановительных процессов, снижалась выраженность воспаления.

Анализ полученных данных позволяет предположить, что положительный эффект ГА г/х реализуется благодаря его мембранопротекторным и антиоксидантным свойствам. Кроме того, введение глюкозамина гидрохлорида восстанавливает пул активной фракции эндогенного глюкозамина, что способствует восстановлению поврежденных структур мембран клеток, нормализации межклеточных взаимодействий, улучшению трофики тканей. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейшего изучения ГА г/х как потенциального средства для коррекции возрастных нарушений дисфункции мужской репродуктивной системы.

SUMMARY

E. Y. Koshevaya, L. V. Yakovleva,
E. A. Kovaleva

**EXPERIMENTAL STUDY OF
GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE
EFFECT ON THE DEVELOPMENT
OF PATHOSPERMIA IN AGING RATS
CAUSED BY DOXORUBICINE**

This article is devoted to the study of glucosamine hydrochloride effect on the development of testicular hypofunction in rats caused by prolonged administration of doxorubicine against the background of aging animals. The study has been carried out on laboratory male rats of different ages - 6, 12, 18 and 26 months. The results of the experimental study show that the administration of doxorubicine had a characteristic cytotoxic effect on the reproductive system of male rats, and with the increasing age of rats the severity of the pathology increased in most indices. The introduction of glucosamine hydrochloride reduced the severity of pathospermia, improved the functional characteristics of spermatozoa, restored the generative function of the testes. Under the action of glucosamine hydrochloride the activity of antioxidant defense enzymes significantly increased and the balance of oxidation-reduction processes was restored. The positive effect of glucosamine hydrochloride is realized due to its membrane-protective and antioxidant properties. The introduction of endogenous glucosamine restores the pool of glucosamine active fraction and thus contributes to the restoration of damaged structures of membrane cells, normalization of cell-cell interactions and improvement of tissue trophism.

Keywords: glucosamine hydrochloride, doxorubicin, pathospermia, aging.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гриньова, Я. О. Етико-правові проблеми використання стовбурових клітин людини та їх клонування / Я. О. Гриньова // Європ. перспективи. – 2013. – № 13. – С. 99–104.
2. Вошуло, В. И. Современные возможности лечения эректильной дисфункции и возрастного андрогенного дефицита у мужчин препаратом «Тонгкат Али Платинум» / В. И. Вошуло, Д. М. Ниткин, Г. В. Иванов // Медицинские новости. – 2012. – № 9. – С. 55–60.

3. Гушин, А. Е. Современный взгляд на проблемы диагностики и лечения моно- и микстинфекций, передаваемых половым путем / А. Е. Гушин, В. И. Кисина, Г. А. Хайруллина // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – № 3. – С. 85–93.

4. Amaral, S. Aging, mitochondria and male reproductive function / S. Amaral, J. Ramalho-Santos // Current Aging Science. – 2009. – Vol. 2, N 3. – P. 165–173.

5. Тарасова, М. Н. К диагностике нарушений репродуктивной функции мужчин / М. Н. Тарасова, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова, И. А. // Проблемы репродукции. – 2008. – № 5. – С. 52–55.

6. Корекція порушень генеративної функції сім'яників глюкозаміна гідрохлоридом в експерименті / Г. В. Зайченко [та ін.] // Проблеми ендокринної патології. – 2009. – № 1. – С. 65–71.

7. Зайченко, А. В. Фармакологическое обоснование создания нового корректора репродуктивных функций на основе глюкозамина гидрохлорида. – Рукопись дис. ... д. мед. н. – Одесский гос. мед. ун. МЗ Украины. – Одесса, 2010. – 23 с.

8. Kimura, K. The effect of glucosamine concentration on the development and sex ratio of bovine embryos / K. Kimura, H. Iwata, J. G. Thompson // Anim. Reprod. Sci. – 2008. – Vol. 103, № 3–4. – P. 228–238.

9. Effect of carbohydrates on the ability of bull sperm to bind to bovine oviduct epithelial cells / Y. Kon [et al.] // Reprod. Domest. Anim. – 2009. – Vol. 44, № 3. – P. 365–370.

10. Директива Совета ЕС о сближении законов, постановлений и администрирование положений государств ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (86/609/ЕЕС) // В кн.: Надлежащая производственная практика лекарственных средств. // Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. – Киев. «Морион». – 1999. – С. 508–545.

11. Patil, L. Effect of melatonin on doxorubicin induced testicular damage in rats / L. Patil, R. Balaraman // International journal of pharmtech research CODEN (USA): IJPRIF. – 2009. – Vol. 1, № 3. – P. 879–884.

12. Вивчення гонадотоксичної дії нових лікарських засобів та їх впливу на репродуктивну функцію тварин / І. Р. Бари-

ляк [та ін.] // В кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За редакцією О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – С. 139–152.

13. Меркулов, Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – М.: Медицина, Ленингр. отд-ние. – 1969. – 424 с.

14. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Мн. : Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.

15. Арутюнян, А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма : метод. рекомендации / А. В. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. – СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. – 104с.

16. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / А. А. Халафян. – М. : ООО «Бинном-Пресс», 2007. – 512 с.

17. Нейроиммуноэндокринные механизмы старения / М. А. Пальцев [и др.] // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, №1. – С. 24–36.

18. Коррекция возрастного андрогенного дефицита и ее влияние на функциональное состояние мужского организма / Ю. Г. Аляев [и др.] // Андрология и гени-

тальная хирургия. – 2006. – № 2. – С. 6–14.

19. Lagouge, M. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing / M. Lagouge, N. G. Larsson // J Intern Med. – 2013. – Vol. 273 (6). – P. 529–43.

20. Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. Public Health Nutr. – 2006 – Vol. 9. – P. 105. [PubMed].

21. Agarwal, A. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility / A. Agarwal, L. H. Sekhon // Human Fertility. – 2010. – Vol. 13, N 4. – P. 217–225.

22. Kothari, S. Free radicals: their beneficial and detrimental effects on sperm function / S. Kothari, A. Thompson, A. Agarwal, S. S. du Plessis // Indian J. Exp. Biol. – 2010. – Vol. 48. – P. 425–435.

23. Oxidative stress and role of antioxidants in male infertility / R. Choudhary [et al.] // Pak. J. Physiol. – 2010. – Vol. 6. – P. 54–59.

Адрес для корреспонденции:

61002, Украина,

г. Харьков, ул. Куликовская, 12,

тел.: +38(057) 706-23-12; +380953477615,

e-mail: elenko926734@gmail.com,

Кошевая Е. Ю.

Поступила 13.08.2018 г.

В. В. Ковалев¹, Т. Г. Ярных¹, О. В. Демешко¹, В. Н. Ковалев², Т. П. Осолодченко³

**ИЗУЧЕНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ МАЗЕЙ
С СУХИМ ЭКСТРАКТОМ КАТАЛЬПЫ БИГНОНИЕВИДНОЙ**

¹Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

²Харьковский национальный медицинский университет

³Лаборатория биохимии микроорганизмов и питательных сред
ГУ «ИМИ им. И.И. Мечникова НАМНУ»

С целью расширения ассортимента отечественных мазей, содержащих в качестве активных фармацевтических ингредиентов субстанции растительного происхождения, проведено исследование по установлению антимикробной активности образцов мазей на гидрофильной мазевой основе. На основе метода диффузии в агар экспериментально исследована и обоснована перспективность разработки мягких лекарственных форм, содержащих сухой (гидрофильную фракцию) экстракт листьев катальпы бигониевидной (*Catalpa bignonioides*), предназначенных для лечения инфекционных осложнений ран. Результаты проведенных исследований показали, что опытные образцы мазей обнаружили выраженную антимикробную активность на штаммы *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*. Изучена зависимость антимикробной активности от концентрации активных фармацевтических ингредиентов и доказаны преимущества использования гидрофильной мазевой основы.